Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg a. d. Lahn
Direktor: Geh. Med. Rat Prof. Dr. E. Kehrer

Experimentelle Untersuchungen über die Histogenese der Uterusmuskulatur der Maus

unter dem Einfluß von Hypophysenvorderlappen- und Ovarialhormon.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT
ZU MARBURG

vorgelegt von

Friedemann Osmers
aus Hagen i. W.

Marburg 1937
Buchdruckerei Hermann Bauer

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
am 25. Juni 1937.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Referent: Geh. Rat Professor Dr. Kehrer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554427_0094

Der wissenschaftliche Streit über die Vergrößerung der Uterusmuskulatur während der Schwangerschaft dauert nun schon fast 100 Jahre an. Erst in unseren Tagen beginnt sich das Dunkel, das über diesem doch alltäglichen Geschehen liegt, dank der modernen Hormonforschung aufzuklären.

A. Koelliker hat das Verdienst, zuerst die Frage nach der Vermehrung der Uterusmuskulatur angeschnitten und beantwortet zu haben. Bei der Untersuchung eines Uterus gravidus aus dem 5. Monat hat er neugebildete Muskelfasern gefunden, ohne jedoch eine Entstehungsart für sie angeben zu können. Koellikers grundlegende Arbeit geriet im Laufe der folgenden Jahrzehnte in völlige Vergessenheit. Es setzte sich allgemein die Anschauung von Max Sänger (1887) und W. Nagel (1896) durch, daß während der Schwangerschaft keine neuen Muskelzellen gebildet würden, sondern die Vergrößerung des Uterus gravidus lediglich durch eine Volumenzunahme der einzelnen Muskelfasern zustande käme. So hatte sich der ursprüngliche Standpunkt von der Hyperplasie zur Hypertrophie der Uterusmuskulatur verschoben. Auch die Forscher der folgenden Jahrzehnte wie F. Moraller und Rob. Meyer nahmen diesen Standpunkt ein, während V. v. Ebner und H. Luschka wieder die Ansicht Koellikers teilten, indem sie annahmen, daß im Anfang der Gravidität eine Neubildung von Muskelfasern erfolge, daß aber im Allgemeinen eine Hypertrophie vorherrsche.

Wenn man die einschlägige Literatur der neueren Zeit studiert, so findet man bis 1928 keinen Fortschritt in dieser Frage. In diesem Jahr hat R. Joachimovits einige schwangere Uteri des Menschen und einer Affenart untersucht und festgestellt, daß die Zunahme des Gebärmuttermuskels teils durch ein Anwachsen des Zellplasmas der Muskelzellen auf das 6—8fache ihrer Länge, also auf Hypertrophie, teils auf Neubildung von Muskelzellen beruht. Die Neubildung geschähe durch Umwandlung von Bindegewebszellen in Muskelzellen.

Ungefähr gleichzeitig hat Stieve eine sehr umfangreiche und eingehende Arbeit veröffentlicht, in der er neue histologische Untersuchungsergebnisse über die Veränderung der Uterusmuskulatur in der Schwangerschaft mitteilte. Er stützte sich auf das große Material von 85 teils graviden, teils nicht graviden Organen. Die ersteren stammten aus allen Schwangerschaftszeiten. Es sei hier kurz das Ergebnis seiner Forschung angeführt:

Zustand des Gewebes im nicht schwangeren Uterus.

Der in Ruhe befindliche Uterus stellt ein großes Synzytium von Muskelzellen dar, das als dreidimensionales Netz bezeichnet werden kann. In den Maschen dieses Netzes liegt das Bindegewebe, das hauptsächlich von leimgebenden und elastischen Fasern gebildet wird. Und zwischen den Bindegewebsfasern eingelagert sind die Bindegewebszellen, die teils Fibrozyten, teils ruhende Wanderzellen sind. Die Fibrozyten stellen einfache Bindegewebszellen dar, die in jedem Bindegewebe vorkommen, besonders zahlreich im Granulationsgewebe und sich aus ihrem Gewebsverband lösen können. Sie sind in Größe und Gestalt sehr veränderlich. Der Kern ist meist länglich, walzenförmig oder eliptisch und von ähnlichem Bau wie der der Muskelfasern. Der Plasmaleib zeigt ganz unregelmäßige Gestalt; er ist bald länglich, spindelförmig oder fadenförmig, bald unregelmäßig sternförmig. Die ruhenden Wanderzellen sind aus der Adventitia der Gefäße ins Gewebe ausgewanderte Zellen, die dort in einem gewissen Ruhezustand verharren können. Sie haben meist einen kleinen runden Kern, während der Plasmaleib in der Größe sehr variabel ist. Die ruhenden Wanderzellen rechnen zu den Histiozyten. Unter diesem Namen wird eine der Abstammung und dem Aussehen nach uneinheitliche Gruppe von Zellen zusammengefaßt, die ebenfalls im Bindegewebe und Granulationsgewebe zahlreich vorkommen. Sie können sich entweder in Fibrozyten umwandeln und Bindegewebe bilden oder als Phagozyten tätig sein. Auch bilden sie einen Teil des retikulo-endothelialen Systems, dem u. a. bekanntlich große immunbiologische Bedeutung zukommt.

Außer diesen Zellen findet man in der Wand der Gefäße unter dem Endothel eine besondere Zellart, die Stieve Perizyten nennt und die sich aus Histiozyten entwickelt haben. Ferner liegen circulär um die Gefäße noch Histiozyten, die wegen ihrer Lage den Namen Adventitialzellen erhalten haben. Weiter finden sich im Bindegewebe zahlreiche aus der Blutbahn eingewanderte Lymphozyten. Alle diese hier angeführten Zellen sind in Form und Aussehen sehr variabel, und eine Zellgruppe kann nach Stieve in die andere übergehen. So hat Stieve z. B. Uebergangsstadien von den Lymphozyten zu den Histiozyten feststellen können. Die Histiozyten sind der Anlage nach polyvalent. Es ist ihnen in keiner Weise anzusehen, was später in der Schwangerschaft aus ihnen wird.

In den innersten Lagen der Muskelschicht der Uteruswand liegen noch Bindegewebszellen, deren Kerne ähnlichen Bau zeigen wie die Muskelzellenkerne; sie werden von Stieve als Uebergangsstadien von kleinen Fibrozyten zu jungen Muskelzellen aufgefaßt. Allgemein hat er für junge Muskelzellen ohne Rücksicht auf ihre Abstammung den Namen „Myoblasten“ geprägt. Diesen

Namen verwendet er auch für die Uebergangszellen. Nach Stieve sind also im ruhenden Uterus schon Vorstufen für die in der Schwangerschaft neu entstehenden Muskelzellen vorhanden; sie brauchen nur auszuwachsen, um neue Muskelzellen zu bilden.

Gewebsveränderungen im schwangeren Uterus.

Zu Beginn der Schwangerschaft treten, durch einen hormonalen Reiz veranlaßt, sowohl im Muskelzellsynzytium als auch im Bindegewebe weitgehende Veränderungen auf. Zunächst vergrößern sich die vorhandenen Muskelzellen, die Stieve Stammuskelzellen nennt, durch starkes Längenwachstum ihrer Plasmaleiber. Das Bindegewebe wird zugleich lockerer und sukkulenter. Die vorhandenen Myoblasten wachsen aus und werden zu neuen Muskelzellen, die sich dem Stammuskelsynzytium anschließen. Alle in der Gravidität neu gebildeten Muskelzellen nennt Stieve Ergänzungsmuskelzellen, während die Muskelzellen, die aus den zu Beginn der Schwangerschaft vorhandenen Myoblasten entstehen, als Ergänzungsmuskelzellen erster Ordnung bezeichnet werden. Ergänzungsmuskelzellen zweiter Ordnung sind diejenigen Muskelzellen, die in späteren Schwangerschaftsmonaten aus Adventitialzellen, Histiozyten oder Lymphozyten entstanden sind. Und endlich werden Ergänzungszellen dritter Ordnung diejenigen Zellen benannt, die aus Fibrozyten hervorgegangen sind.

Die geschilderte Entstehung von Ergänzungsmuskelzellen erster Ordnung geschieht in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft, diejenige der Ergänzungsmuskelzellen zweiter Ordnung erfolgt im mittleren Zeitabschnitt der Schwangerschaft. Die zirkulär um die Gefäße liegenden Adventitialzellen lösen sich von der Gefäßwand und wandern ins umliegende Bindegewebe, wo sie in normalen Zeiten als ruhende Wanderzellen liegen bleiben können, in der Schwangerschaft aber zu großen, spindelförmigen Gebilden auswachsen. Dabei entstehen Fibrillen im Plasmaleib, dessen Ausläufer mit denen von benachbarten Muskelzellen verschmelzen. Damit ist die Umwandlung und Verbindung mit dem Muskelsynzytium vollendet.

Die im Bindegewebe vorhandenen Lymphozyten entstammen dem strömenden Blut. Sie wandern aus den Gefäßen aus und vermehren sich durch indirekte Zellteilung. Dann gestalten sie sich weitgehend um. Ihr ursprünglich runder Kern wird länglich, wurst- oder walzenförmig, sein Gerüst wird feiner, der anfangs ganz kleine Protoplasmaleib wird größer und mehr gekörnt. So verwandeln sich die Lymphozyten in Gebilde, die in keiner Weise mehr von den Histiozyten zu unterscheiden sind. Aber der Umwandlungsprozeß schreitet weiter fort. Der Plasmaleib wächst noch mehr, und es treten jetzt Fibrillen in ihm auf. Gleichzeitig vergrößert sich der Kern und sieht nun dem einer Muskelzelle ähnlich.

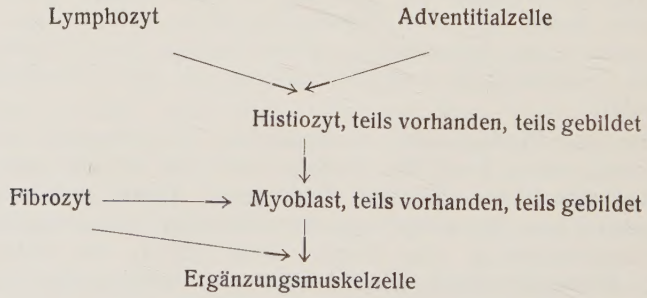
In diesem Stadium der Entwicklung darf man die Zelle als Myoblast bezeichnen, die Vorstufe der reifen Muskelzelle, die mit ihren Plasmafortsätzen sich den Muskelsynzytium angliedert.

Die Histiozyten als Uebergangsstadium zu den Muskelzellen können auch in anderer Weise entstehen. Nach der Entfaltung des Isthmus uteri fand Stieve im Gewebe weniger ausgewanderte Lymphozyten, dafür aber lebhafte Vermehrung der Adventitialzellen und Auswanderung derselben ins Gewebe. So wird der durch Bildung von Muskelzellen kleiner werdende Vorrat an Histiozyten immer wieder von den Lymphozyten und Adventitialzellen aus ergänzt.

Ob die unter dem Endothel der Gefäße liegenden Perizyten auch zu Uterusmuskelfasern werden, sieht Stieve noch nicht für erwiesen an; er hält es für wahrscheinlicher, daß sie sich zu Gefäßmuskelfasern entwickeln.

Die Ergänzungsmuskelzellen dritter Ordnung entstehen aus den Fibrozyten, die vor und während der Schwangerschaft reichlich vorhanden sind. Die großen Fibrozyten bilden in sich Fibrillen aus, zunächst am Rande der Plasmaleiber, später durchsetzen sie die ganzen Zellen. Die Fibrillen zeigen den nämlichen Bau und färbetechnisch das nämliche Verhalten gegenüber Farbstoffen wie die gleichen Gebilde in den Muskelzellen. Deswegen hält Stieve jede solcher Zellen, die in sich die Fibrillen ausgebildet hat, für eine Muskelzelle. Auch diese Zellen schließen sich dem Muskelnetz der Stammzellen an.

So besteht nach Stieve am Ende der Schwangerschaft das Myometrium aus den vergrößerten Stammuskelzellen und den aus Lymphozyten, Fibrozyten, Histiozyten, Myoblasten und Adventitialzellen hervorgegangenen Ergänzungsmuskelzellen. Zur besseren Darstellung der recht komplizierten Verhältnisse der Bildung neuer Muskelzellen sei das folgende Schema gebracht:



Nachdem Stieve die Frage nach der Entstehung und Herkunft von neuen Muskelzellen wie angegeben entschieden hatte, nahm er auch Stellung zur Frage, ob nicht auch eine Genese durch mitotische Zellteilung vorhandener Muskelzellen vorkomme. Moral-

ler, Rob. Meyer und Höhl hatten in ihrem „Atlas der normalen Histologie der weiblichen Geschlechtsorgane (1912)“ die Angabe gemacht, daß sie ganz im Anfang der Gravidität Kernteilungsfiguren der glatten Muskulatur beobachtet hätten. Stieve hat aber in seinem großen Untersuchungsmaterial nicht eine einzige Mitose gesehen, was ihn veranlaßte, eine mitotische Zellteilung in der Schwangerschaft gänzlich abzulehnen und der voll ausgebildeten Muskelzelle die Fähigkeit zur Kernteilung abzusprechen.

Knapp ein Jahr nach der Stieve'schen Veröffentlichung erschien aus dem Rößle'schen Institut von Georges Gander eine Arbeit (1930): „Ueber die Histogenese des Uteruswachstums bei Ratte und Maus unter der Wirkung von Hypophysenvorderlappen- und Ovarialhormon.“ Gander benutzte zu seinen Versuchen die in den letzten zehn Jahren besonders durch Aschheim, Bernhard Zondek, Allen und Doisy, Clauberg bekannt gewordene Wirkung von Hypophysenvorderlappen- und Ovarialhormonen auf den Geschlechtsapparat von infantilen weiblichen Mäusen. Durch den Einfluß des von den Follikelzellen abgesonderten Inkretes des Follikelhormons kommt es zu Brunsterscheinungen bei diesen Tieren, und zwar 40—48 Stunden nach subkutaner Injektion des Hormons. Vagina und Uterus erhalten dasselbe Aussehen wie bei reifen weiblichen Tieren. Das bis dahin ruhende einschichtige Vaginalepithel wird dicker, gelangt aus der Ein- zur Mehrschichtung und zur Verhornung an der Oberfläche. Unter Mitwirkung von Leukozyten findet die Abstoßung der Hornlamellen ins Lumen der Scheide statt, was durch den Vaginalabstrich nachgewiesen und als Schollenstadium oder Brunstreaktion oder Allen-Doisy-Test bezeichnet wird. Zugleich erfährt der Uterus eine starke Vergrößerung, Erweichung und ein livides, hyperämisches Aussehen.

Aehnlich in der Wirkung, jedoch mit einem anderen Angriffspunkt, sind die gonadotropen Hypophysenvorderlappenhormone: Das Follikelreifungshormon und das Luteinisierungshormon. Während das vom Graaf'schen Follikel gebildete Follikelhormon unmittelbar auf Uterus und Vagina einwirkt, kommen die beiden Hypophysenvorderlappenhormone nur indirekt auf diese Organe zur Wirkung, insofern sie nur die Ovarien zu gesteigerter Tätigkeit zunächst im Sinne der Reifung des Follikels mit Bildung von Follikelhormon und zur Berstung des Follikels und danach im Sinne der Umwandlung in den gelben Körper mit Bildung des Gelbkörperhormons anregen. So ist der drüsige Teil des Hypophysenvorderlappens, die Adenohypophyse, das übergeordnete Zentrum für die Sexualfunktion. Die durch diese beiden Hormone bewirkte Uterusvergrößerung machte sich Gander zu Nutze. Der Technik der Aschheim-Zondek'schen Schwangerschaftsdiagnose folgend, führte er zunächst Versuche an jungen infantilen Mäusen, danach

wegen der Kleinheit der Objekte an infantilen Ratten durch. Als hormonhaltige Injektionsflüssigkeit wurde Urin von schwangeren Frauen, ein wasserlösliches Hypophysenextrakt und ein Ovarialextrakt verwendet. Die Versuche sind alle nach dem gleichen Schema ausgeführt worden. Die Tiere erhielten am ersten Tag 2 Injektionen, am zweiten Tag 3 Injektionen, am dritten Tag 1 Injektion. 100 Stunden nach Beginn der Versuche wurden sie getötet. Es lag also ein Intervall von 2 Tagen zwischen der letzten Injektion und der Tötung des Tieres. Bei jedem Tier wurde entsprechend der Menge des injizierten Hormons eine mäßige bis starke Vergrößerung der Uterushörner erzielt, an denen dann Gander seine eingehenden histologischen Studien über Zellvergrößerung, Zellvermehrung und Zellteilung anstellte. Die Größenmessung der Muskelzellen ergab ein Längenwachstum derselben bis auf das 3—4fache ihrer ursprünglichen Länge. Die Ergebnisse seiner Versuche seien hier unter besonderer Berücksichtigung der Zellteilungsvorgänge kurz angeführt:

I. Versuche mit Follikelhormon.

Versuch 2: 4 Mäuse erhielten je 48 Mäuseeinheiten (M. E.) Follikulin. Makroskopisch fand sich bei ihnen allen eine ausgesprochene Vergrößerung des Uterus und eine geringgradige der Ovarien, Blutpunkte in ihnen fanden sich nicht. Die Muskelzellen hatten sich vorwiegend in der Längsrichtung vergrößert. Kerntielungsfiguren sind in diesem 100 Stundenversuch nicht nachweisbar gewesen.

Versuch 4: 3 Ratten erhielten je 40 M. E. Follikulin. Bei allen Tieren deutliche Verdickung der Uterushörner. Auch in diesem Versuch hatten sich die Muskelzellen wesentlich verlängert. Mitosen wurden nicht beobachtet.

Versuch 5: 3 Ratten erhielten 9 Ratteneinheiten (R. E.) in 100 Stunden. Beide Uterushörner zeigten einen starken Hydrops. Es fand sich nur eine mäßige Verlängerung, dagegen eine starke Verdickung der Muskelzellen. Über Kernteilungsfiguren wurde in diesem Versuch nichts berichtet.

Versuch 6: 3 Ratten erhielten 100 M. E. Ovarialhormon in 25 Tagen. Offenbar durch die lange Einwirkung einer täglich wiederholten Ovarialhormondosis hatten sich die Muskelzellen stark in die Länge und Breite vergrößert. Als Zeichen einer Vermehrung von Muskelzellen waren in Ring- und Längsmuskelschicht Kernteilungsfiguren in allen Stadien zu treffen.

Versuch 7: 3 Ratten erhielten 10 M. E. Ovarialhormon in 25 Tagen. Alle Tiere zeigen stark vergrößerte Uterushörner. In der Ring- und Längsmuskulatur waren zahlreiche mitotische Kernteilungsfiguren anzutreffen. Die einzelne Muskelzelle hatte sich auf das Dreifache ihrer Länge und das Drei- bis Vierfache ihrer Breite vergrößert.

II. Versuche mit Hypophysenvorderlappenhormon.

Versuch 3: 3 Mäuse erhielten in 3 Tagen 6 mal 0,2 ccm Schwangerenurin. Die Muskelzellen hatten sich verdickt und vermehrt. Als Zeichen der Vermehrung waren vereinzelt Muskelmitosen aufzufinden.

Versuch 5: 3 Mäuse bekamen ein nichtstandartisiertes Hypophysenvorderlappenextrakt. Nach 100 Stunden zeigten die Ovarien die typischen Veränderungen einer positiven Aschheim-Zondek-Reaktion, d. h. Blutpunkte, Gelbkörperpunkte und starke Luteinisierung der Follikelzellen. Kernteilungsfiguren waren in der Muskulatur nicht auffindig zu machen.

Versuch 7: 3 Ratten bekamen 3 ccm Schwangerenharn in 100 Stunden. Dieser typische Aschheim-Zondek-Versuch zeigte eine Verdickung aller Muskelschichten. Die Muskelzellen hatten sich in der Länge um fast das Doppelte vergrößert. In der Ringmuskelschicht waren zahlreiche mitotische Kernteilungsfiguren anzutreffen.

Versuch 8: ist identisch mit Versuch 7 und zeigt denselben Befund.

Versuch 9: 1 Ratte erhielt 5 ccm Schwangerenurin in 24 Stunden. Schon durch diese einmalige Dosis wurden die Muskelzellen etwas verlängert und verbreitert. In der Ringmuskulatur waren zahlreiche Muskelmitosen in verschiedenen Stadien zu beobachtan.

Versuch 11: 1 Ratte erhielt 6 mal 0,5 ccm Schwangerenharn in 48 Stunden. Unmittelbar nach der letzten Dosis waren die Gebärmutterhörner in vollem Wachstum begriffen. Die Muskelzellen zeigten sich zahlenmäßig vermehrt und hatten sich vergrößert. In der Ringmuskelschicht waren zahlreiche Mitosen auffindbar.

Zusammenfassend stellte Gander fest, daß die durch Follikelhormon und gonadotrope Hypophysenvorderlappenhormone künstlich erzeugte Vergrößerung des Uterus morphologisch mit der des graviden Organs durchaus übereinstimmt — was übrigens bereits bekannt war. Nur fehlte beim nichtschwangeren Uterus natürlich die Dehnungskomponente durch das wachsende Ei. Sowohl im nichträchtigen, hormonal stimulierten, als auch im trächtigen Uterus findet nach Gander eine Vermehrung der Muskelzellen durch mitotische Zellteilung statt. Außerdem wachsen die Muskelzellen auf das 3—4fache ihrer Länge an. In einem Nachtrag seiner Arbeit nahm Gander Stellung zu der Stieve'schen und bemerkte, daß die Ergebnisse seiner Untersuchungen ihm nicht gestatteten, die Meinung Stieves zu bestätigen, daß neue Muskelzellen: Ergänzungsmuskelzellen aus den Zellen der Bindegewebsreihe: Histiozyten, Fibrozyten, Lymphozyten, Adventitialzellen gebildet würden. Er bleibe dabei, daß die Vermehrung der glatten Muskelzellen auf dem Weg der Mitose stattfänden.

Angeregt durch die Stieve'sche Arbeit hatte sich noch ein dritter Anatom, nämlich Fischer-Wasels mit der Frage nach der Entstehung von neuer Uterusmuskulatur beschäftigt. Er bediente sich bei seinen Untersuchungen des gonadotropen, aus dem Harn schwangerer Frauen gewonnenen Hypophysenvorderlappenhormons; er injizierte es infantilen, weiblichen Mäusen, und zwar zweimal täglich 0,5 ccm 3—4 Tage lang. Auf diese Weise wurde ein so rasches Uteruswachstum erzielt, daß in der kurzen Zeit dieselbe Muskelzelle gebildet wurde, wie während der ganzen Mäusegraviditätsdauer von 24 Tagen. Insgesamt hat er 91 auf solche

Weise vorbehandelte Mäuseuteri histologisch untersucht. Das Ergebnis war absolut eindeutig, bestätigte die Befunde von Gander und ergänzte sie. Es gelang Fischer-Wasels, in allen Schichten der Uterusmuskulatur eine große Anzahl von Mitosen nachzuweisen. Besonders zahlreich waren sie in der äußeren Längsschicht des Myometriums. Außer diesen Muskelmitosen fanden sich nur noch in der Schleimhaut zahlreiche Kernteilungsfiguren, während das Bindegewebe in Ruhe blieb. Gerade diese Tatsache, daß das Bindegewebe keinerlei wesentlich zytologischen Veränderungen aufwies, sprachen gegen eine Abstammung der neuen Muskelzellen vom Mesenchym. Denn wäre letzteres der Fall, so müßten gerade im Bindegewebe lebhafte Kernteilungs- und Regenerationsvorgänge zu finden gewesen sein.

Aber noch auf andere Weise hat Fischer-Wasels die Unwahrscheinlichkeit der Muskelzellgenese aus Bindegewebselementen dargetan. Er injizierte 30 Mäusen vor der Hormonbehandlung subkutan den Farbstoff Trypanblau, der die nachgewiesene Eigenschaft hat, sich lediglich in den Gewebshistiozyten, niemals aber in den Muskelzellen zu speichern. Durch diese Methode der Vitalfärbung wurde eine deutliche Markierung der Histiozyten erreicht. Es fanden sich jedoch niemals Zellen, die ihrer Form nach als Uebergangsstufen von Histiozyten zu den Muskelzellen (Myoblasten) hätten gedeutet werden können und den Farbstoff speicherten. Auch war an den rasch wachsenden Uterus eine zahlenmäßige Zunahme der mit Farbstoff beladenen Histiozyten, von denen ja Stieve vor allem neue glatte Muskelzellen ableiten wollte, nicht festzustellen.

Angesichts dieser Befunde wurde von Fischer-Wasels einwandfrei festgestellt, daß die Muskulatur des Uterus die Fähigkeit besitzt, selbst in sehr viel kürzerer Zeit, als es die Gravidität erfordert, aus sich heraus durch mitotische Teilung und Zunahme der Zelldimensionen neue Muskulatur zu bilden. Demgegenüber ist bisher experimentell kein Beweis dafür erbracht worden, daß etwa noch andere mesenchymale Zellen der Uteruswand oder gar Lymphozyten die Fähigkeit besäßen, sich in glatte Muskulatur umzuwandeln. Die Stieve'sche Ansicht wurde daher auch von Fischer-Wasels abgelehnt.

Verfasser dieser Arbeit erhielt den Auftrag, die Frage experimentell nachzuprüfen, wie die Größenzunahme am schwangeren Uterus zustande kommt, ob im Sinne der von Stieve angegebenen Entstehung der Muskelzellen aus Mesenchymzellen oder nach Gander und Fischer-Wasels im Sinne der Neubildung durch Muskelmitosen.

I. Eigene Tierversuche mit gonadotropen Hypophysenvorderlappen.

Zunächst wurde mit 3 Mäusen, bei denen im Tierlaboratorium der Universitäts-Frauenklinik zu diagnostischen Zwecken die Aschheim-Zondek-Reaktion angestellt und stark positiv befunden wurde, einige Vorversuche gemacht, um die geeigneteste Fixier- und Färbmethode festzustellen. Dabei hatte sich am meisten die Fixierung der Uteri in Bouinscher Lösung bewährt. Dann wurden Paraffinschnitte von 10 μ hergestellt. Im Verlauf der weiteren Versuche mußte jedoch die Schnittdicke auf 5 μ reduziert werden, um störende Ueberlagerungen mehrerer Zellschichten zu vermeiden. Als beste Färbmethode wurde die mit Eisenhämatoxylin-Eosin erkannt; sie gibt nicht nur gute histologische Bilder, sondern auch eine schöne Darstellung der Chromosomen. Die Uterushörner wurden bald der Quere nach durchschnitten, um die Ringmuskulatur zur Darstellung zu bringen, bald der Länge nach, um die subserös liegende Längsmuskulatur darzustellen. Bei allen Versuchen wurden nur 7—9 g schwere infantile Mäuse verwendet.

Histologische Befunde.

Bei den drei zu den Vorversuchen benutzten Mäusen mit positiv gefundener Aschheim-Zondek'scher Reaktion zeigten sich die bekannten Bilder:

Der Uterus war stark vergrößert und hatte ein glasig-livides Aussehen. Die Ovarien wiesen Blutpunkte und Gelbkörperpunkte auf und ließen durchblutete Follikel und Corpora lutea, diese letzteren teilweise atresiert, erkennen. Histologisch bestand die Uteruswand nur aus Muskelfasern. Lediglich unter der Schleimhaut und zwischen der Ring- und Längsmuskulatur lag eine dünne Schicht von Bindegewebe. Trotz sorgfältigster Durchsuchung einer großen Serie von Längs- und Querschnitten wurden keine Mitosen beobachtet.

Da diese drei Tiere mit Schwangerenurin behandelt waren, deren Hormongehalt unbekannt war, wurden alle weiteren Versuche mit standartisierten Hormonpräparaten gemacht. Als Hypophysenhormon wurde das unter dem Namen Prolan der I. G. Farben im Handel befindliche Präparat und als Ovarialhormon das Follikulin benutzt.

In der Erwartung, daß hohe Dosen Hypophysenvorderlappenhormon auch eine entsprechend starke Uterusvergrößerung bewirkten, wurden 3 Mäusen große Prolanmengen 3 Tage injiziert. Die erste erhielt pro die 2 mal 5 M. E., die zweite 2 mal 10 M. E., die dritte 2 mal 15 M. E., die erste also im ganzen 30, die zweite 60, die dritte 90 M. E. Nach 2 weiteren Tagen wurden die Tiere getötet. Trotz des enormen Unterschiedes in der Dosierung zeigte sich jedoch bei allen 3 Tieren makroskopisch ganz der gleiche Grad einer erheblichen Uterusvergrößerung, es

ergab sich also keine Abhängigkeit des Uteruswachstums von der Hormonmenge. An den Ovarien waren wiederum zahlreiche Blutpunkte (Follikelblutungen) und Gelbkörperpunkte (Corpora lutea) feststellbar. Histologisch ließ sich jedoch in keinem Schnitt eine Muskelmitose nachweisen. Nur in der Uterusschleimhaut war eine Anzahl von Mitosen zu sehen.

Da nun Gander und Fischer-Wasels in ihren Versuchen Mitosen gefunden hatten, konnte die Ursache der eignen negativen Ergebnisse in der Versuchsanordnung gelegen haben. Von dem Gedanken ausgehend, daß allgemein die Wirkung der Hormone, z. B. Adrenalin, Insulin usw. recht flüchtig ist und sich nur über Stunden erstreckt, wurde angenommen, daß in der eigenen Versuchsanordnung das Intervall zwischen der letzten Injektion am 3. Tag und dem Töten des Tieres am 5. Tag zu groß gewählt worden sei. Dadurch wurde vielleicht die Wirkungsphase des Hormons nicht mehr erfaßt, und was dann histologisch zu sehen war, konnte das fertige Endstadium des Uteruswachstums ohne Mitosen sein. Es kam aber darauf an, nicht den ausgewachsenen Uterus zu untersuchen, sondern den im Wachsen befindlichen. Zur Prüfung dieser Frage wurden Parallelversuche mit langem und kurzem Injektionsintervall angestellt.

Drei Mäuse enthielten 3 Tage lang jeweils dieselbe Dosis von 2 mal 2 M. E. Prolan pro die. 1 Maus wurde wieder 2 Tage, die 2. einen Tag, die 3. fünf Stunden nach der letzten Hormondosis getötet. Makroskopisch war wieder bei allen derselbe Befund: Eine wesentliche Vergrößerung des Uterus und glasig-livides Aussehen desselben. An den Ovarien fanden sich Blutpunkte und Corpora lutea. Mikroskopisch ließen sich bei dem nach 2 Tagen getöteten Tier keine Muskelmitosen entdecken. Jedoch zeigten sich bei dem 2. Tier, das nach einem Tag getötet war, eindeutig in Ring- und Längsmuskulatur einige wenige Mitosen der Muskelzellen. In dem Uterus der 3. Maus mit den 5 Stunden-Intervall konnten zahlreiche Mitosen, vorwiegend in der Längsmuskelschicht, vereinzelt auch in der Ringmuskulatur gefunden werden. In diesen Experimenten zeigte sich im Erscheinen der Muskelmitosen eindeutig eine Abhängigkeit von dem Zeitpunkt des Tötens. Je später dieser nach der Injektion lag, umso weniger Mitosen wurden gefunden.

In der folgenden Versuchsreihe wurde eine Bestätigung dieser Regel festgestellt.

Eine Maus erhielt drei Tage 2 mal 5 M. E. Prolan, eine andere wurde mit 2 mal 6 M. E. behandelt. Am 5. Tag nach Beginn des Versuchs wurden sie getötet. Trotz großen Uteruswachstums waren keine Kernteilungsfiguren ausfindig zu machen. Gleichzeitig bekamen zwei weitere Mäuse je dieselbe Dosis wie diese Tiere, wurden aber schon am dritten Tag nach 5 Stunden getötet. Bei beiden Tieren fanden sich zahlreiche Mitosen.

Auf Grund dieser Ergebnisse wurden alle weiteren Versuchs-

tiere schon 5 Stunden nach der letzten Hormongabe getötet.

Um endlich zu erfahren, ob der Mitosenbefund nur zufällig oder mit Regelmäßigkeit zu erheben sei, wurden zehn Versuchstiere mit derselben Dosis von 2 mal 5 M. E. drei Tage lang behandelt und dann 5 Stunden später getötet. Ohne Ausnahme fanden sich bei allen diesen Mäusen in der Ring- und Längsmuskulatur zahlreiche Kernteilungsfiguren. Nur in der quantitativen Häufigkeit derselben ließen sich Unterschiede feststellen. Während bei einigen Tieren im Gesichtsfeld 4—6 Mitosen zu zählen waren, konnten bei anderen nur 1—2 gefunden werden. Außerdem ergab sich meistens in der Längsmuskulatur ein zahlenmäßiges Ueberwiegen der Mitosen über die Ringmuskelschicht.

Eine weitere Anreicherung des histologischen Bildes mit Muskelmitosen konnte mit folgendem Injektionsschema erzielt werden:

Zwei Mäuse erhielten 2 Tage täglich 2 mal 1 M. E. Prolan. Am dritten Tag wurden 10 M. E. gespritzt. Fünf Stunden nach dieser hohen Dosis Präparierung der Uteri. Durch die kleinen Hormonmengen wurde gewissermaßen der Uterus sensibilisiert und geriet dann bei dem folgenden Hormonstoß in eine starke Proliferationsphase. Es fanden sich bei diesen Mäusen so zahlreiche Mitosen im Myometrium, wie sie bei anderen Tieren niemals beobachtet werden konnten.

Eigene Versuche mit Follikelhormon.

Aufbauend auf den Erfahrungen, die bei der Behandlung der Mäuse mit H. V. H. gewonnen wurden, konnten die Versuche mit Follikulin analog angesetzt werden.

Eine Maus wurde drei Tage lang mit 2 mal 2 M. E. Follikulin pro die behandelt. Nach 5 Stunden Tötung des Tieres. Makroskopisch unterschied sich dieser Befund von den Prolanversuchen nur durch das abweichende Verhalten der Ovarien. Diese waren klein und weiß, sie zeigten keine Blutpunkte und keine Corpura lutea. Auch histologisch war an den Ovarien keine Aktivierung zu erkennen — ein Beweis für die bereits bekannte Tatsache, daß das Follikulin direkt auf den Uterus, das H. V. H. dagegen nur indirekt über das Ovarium auf den Uterus einzuwirken vermag.

In dem histologischen Aufbau der Uteruswand konnte kein Unterschied zu den mit Prolan behandelten Uteri gefunden werden. In Ring- und Längsmuskulatur ließ sich auch hier eine Reihe von Kernteilungsfiguren feststellen. Ein analog angelegter Versuch mit 2 mal 5 M. E. Follikulin zeigte keinen Unterschied. Auch in diesem Falle fanden sich zahlreiche Mitosen.

Als abschließende Versuche wurde ebenfalls mit Follikulin die Hormonstoßbehandlung der Mäuse vorgenommen. Zwei Versuchstiere erhielten 2 Tage lang 2 mal 1 M. E. Follikulin täglich. Am

dritten Tag wurde ihnen 10 M. E. injiziert. Nach einem 5 Stundenintervall wurden sie getötet. Makroskopisch wurde wiederum eine mächtige Uterusvergrößerung erzielt. Histologisch war auch in diesen beiden Fällen solch ein Mitosenreichtum vorhanden, wie er in ebenso starkem Maße nur bei der Hormonstoßbehandlung mit Prolan erzielt wurde.

Zusammenfassung.

Die histologischen Befunde von Gander und von Fischer-Wasels am hormonal vergrößerten Mäuseuterus fanden vollkommene Bestätigung. Bei entsprechender Versuchsanordnung zeigte sich in den Gewebsschnitten sowohl nach H. V. H. als auch nach Follikulin zahlreiche Muskelzellmitosen als Ausdruck des Uteruswachstums. Andererseits konnten Stieves Ergebnisse über die Bildung von Muskelzellen aus Lymphozyten, Histiozyten und Fibrozyten nicht bestätigt werden; im Bindegewebe der vergrößerten Uteri waren keine derartigen Veränderungen wahrzunehmen. Durch den Mitosenbefund dürfte die für die Uterusvergrößerung in der Schwangerschaft wichtige Fragestellung, ob unter dem Einfluß von Follikelhormon des Eierstocks und von Follikelreifungshormon des Hypophysenvorderlappens eine Hypertrophie oder Hyperplasie des Myometriums zustande kommt, eindeutig und endgültig auch im letzteren Sinne entschieden sein. Es ist bewiesen, daß die Uterusmuskulatur aus sich herauswächst und darüber hinaus, daß die allgemeinen Gesetze der Gewebsregeneration ihre Gültigkeit auch für den wachsenden Uterus behalten.

Nach Abschluß der Arbeit möchte ich Herrn Geheimrat Professor Dr. Kehrer für die Ueberlassung des Themas sowie für seine freundliche Anregung und Unterstützung bei der Durchführung der Untersuchungen meinen verbindlichsten Dank sagen.

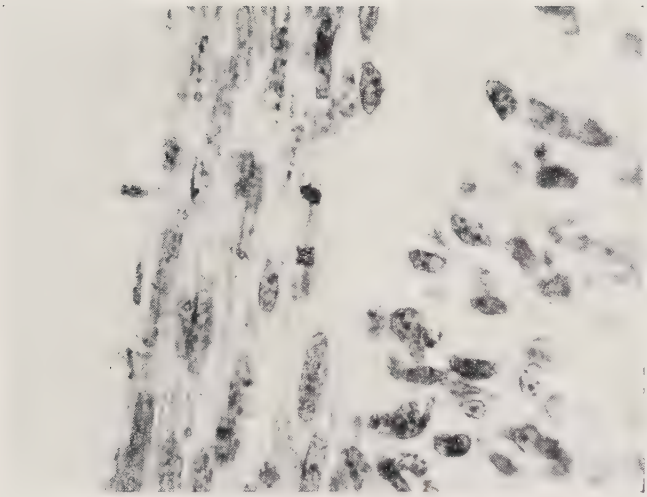


Bild 1: Mitose in der Längsmuskelschicht. Vergr. 1:600. Oelimmersion, Eisenhämatoxylin-Eosinfärbung. Maus 3 Tage mit 2 mal tgl. 2 ME. Prolan. 5 Stunden nach letzter Injektion getötet.

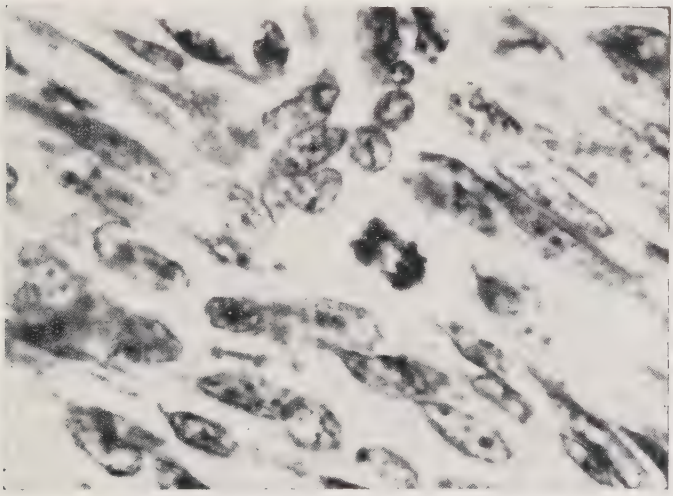


Bild 2: Mitose in der Ringmuskelschicht. Vergr. 1:800. Oelimmersion, Eisenhämatoxylin-Eosinfärbung. Maus 3 Tage mit 2 mal tgl. 5 ME. Follikulin. 5 Std. nach letzter Injektion getötet.

Literaturverzeichnis.

Ahlfeld, F.: Lehrbuch der Geburtshilfe. 3. Auflage, Leipzig 1903.

Allen, E.: The oestrus cycle in the mouse. Amer. J. Anat. 1922, Nr. 30.

Allen, E. u. Doisy, E. A.: Ein Eierstockshormon. Journal of amer. med. assoc. 1923, Bd. 81, Nr. 10.

Aschheim: Weitere Untersuchungen über Hormone und Schwangerschaft. Arch. Gynäk. 1927, Bd. 132, S. 179.

Bumm, E.: Grundriß zum Studium der Geburtshilfe. 15. Aufl. 1922. J. F. Bergmann, München.

Butenandt, A.: Untersuchungen über das weibliche Sexualhormon. Dtsch. med. Wschr. 1929, Nr. 52, S. 2171.

Clauberg, C.: Schwangerschaftshypophyse und Ovarialhormon, Arch. f. Gyn. 1931. Bd. 144.

—— Zur Physiologie und Pathologie der weiblichen Sexualhormone. Zbl. Gynäk. 1931, Nr. 8, S. 459.

v. Ebner, V.: A. Koellikers Handbuch der Gewebe des Menschen. 6. Aufl. 1902, Bd. 3. W. Engelmann, Leipzig.

Fischer-Wasels u. Büngeler, W.: Das Wachstum der Uterusmuskulatur. Verhandl. d. Deutsch. Patholog. Gesellschaft. 1931, Jena, F. Fischer.

Gander, G.: Die Histogenese des Uteruswachstums von Ratte und Maus unter der Wirkung von Ovarial- und Hypophysenvorderlappenhormon im Vergleich mit derjenigen während der Schwangerschaft. Zeitschrift f. d. gesamte exper. Med. 1930, Bd. 72, S. 44.

Joachimowitz, K.: Studien zur Menstruation, Ovulation, Aufbau und Pathologie des weiblichen Genitales bei Mensch und Affe. Biologia generalis 1928, Bd. 4, S. 447.

Kehrer, E.: Physiologie der Schwangerschaft. Halban-Seitz, Biologie und Pathologie des Weibes. 1925, Bd. VI. 2. Teil, S. 713.

Sänger, Max: Die Rückbildung der Muscularis des puerperalen Uterus. Beitr. z. path. Anat. u. klin. Med. 1887. F. C. W. Vogel, Leipzig.

Schulz, A.: Ueber Umformungen der Fibrozyten (Histiozytenbildung) im menschlichen Bindegewebe. Zbl. f. allg. Path. u. path. Anat. Ergänzungsheft 1928. Bd. 43, S. 459.

Sellheim, H.: Die normale Geburt. In Halban-Seitz: Biologie und Pathologie des Weibes, 1927, Bd. VII, Teil. 2, S. 1.

Stieve, H.: Muskulatur und Bindegewebe in der Wand der menschlichen Gebärmutter außerhalb und während der Schwangerschaft, während der Geburt und des Wochenbetts. Zeitschr. f. mikroskopische anat. Forschung, 1929, Bd. 17, S. 371.
Zondek, B.: Follikulin. Klin. Wschr. 1927, Nr. 22, S. 1046.
— — Weibliche Sexualhormone. Verh. d. Ges. dtsch. Naturforscher 1929.
— — Hypophysenvorderlappen. Arch. Gynäk. 1930, Bd. 144.
— — Hormone des Ovariums und Hypophysenvorderlappens. Julius Springer 1931.

Lebenslauf.

Am 29. Januar 1911 wurde ich in Hagen geboren. Mein Vater ist der Standesbeamte Karl Osmers. Nach vierjähriger Volksschulvorbildung besuchte ich ab Ostern 1921 die Oberrealschule zu Hagen und bestand dort 1930 meine Reifeprüfung. Mein medizinisches Studium begann ich im Sommersemester 1930 in Marburg. Im August 1932 bestand ich mein ärztliches Vorexamen. An der Universität Göttingen wurden in den beiden nächsten klinischen Semestern die Grundlagen für mein klinisches Wissen gelegt. Nach einem Zwischensemester in Hamburg kehrte ich nach Marburg zurück und bestand hier im Sommersemester 1936 mein medizinisches Staatsexamen. Im Juli 1936 begann ich am Allgemeinen Krankenhaus Hagen mein Medizinalpraktikantenjahr. Ab 1. Februar 1937 bin ich an der Universitäts-Kinderklinik Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Alverdes, Baur †, Boeminghaus, Claussen, Dittler, Freudenberg, Göppert, Grüneisen, Grueter, Jakobshagen, E. Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Loebell, Meerwein, Nauck, H. O. Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Uffenorde, Versé.

in Göttingen: K. H. Bauer, Frey, Martius, Putschar, Stich, Straub,

in Hamburg: Behr, Degwitz, Fahr, Heynemann, Knipping, Sudeck, Schottmüller †.